

УДК 616.34053.2:615.37

## ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ СИНБІОТИКА ОПТИЛАКТ МАЛЮК® У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Ю.В. Марушко, А.О. Асонов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

### Justification of the use of the synbiotic Optilact Maluk in pediatric practice

Marushko Iu.V., Asonov A.O.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**The article presents an overview** of modern scientific literature, which summarizes data on the value of normal intestinal microflora formation, and on the formation of normal microbiocenosis in ontogeny features. The causes of microbiota formation lesions and their impact on child health are described. Relevant data on the effectiveness of pre- and probiotics, vitamin D in pediatric practice

**Key words:** newborns, early infants, normal microflora, gastrointestinal tract, microbiota, prebiotics, probiotics, Optilact Maluk.

### Обґрунтування застосування синбіотика Оптилакт Малюк® у педіатричній практиці

Марушко Ю.В., Асонов А.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Представлений огляд сучасної наукової літератури, що узагальнює дані про значення нормального складу мікробіоти кишечника, особливості формування нормального мікробіоценозу в онтогенезі. Наведено причини порушення нормального складу мікробіоти та їх вплив на стан здоров'я дітей. Наводяться актуальні дані про ефективність пре- та пробіотиків, вітаміну D, синбіотику Оптилакт Малюк у педіатричній практиці.

**Ключові слова:** новонароджені, діти раннього віку, шлунково-кишковий тракт, мікробіота, пребіотики, пробіотики, Оптилакт Малюк®.

### Обоснование применения синбиотика Оптилакт Малыш в педиатрической практике

Марушко Ю.В., Асонов А.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Представлен обзор современной научной литературы, обобщающий данные о значении нормального состава микробиоты кишечника, особенности формирования нормального микробиоценоза в онтогенезе. Приведены причины нарушения нормального состава микробиоты и их влияние на состояние здоровья детей. Приводятся актуальные данные об эффективности пре- и пробиотиков, витамина D, синбиотика Оптилакт Малыш в педиатрической практике.

**Ключевые слова:** новорожденные, дети раннего возраста, желудочно-кишечный тракт, микробиота, пребиотики, пробиотики, Оптилакт Малыш.

#### Адреса для кореспонденції:

Марушко Юрій Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця; м. Київ, вул Мельникова 18, тел. (044) 483-37-09; тел. моб.: +38 050 385 3875, e-mail: iurii.marushko@gmail.com

**Вступ.** Мікрофлора кишечника є одним з основних чинників, що визначає стан здоров'я людини. В процесі еволюції за нею закріпилася роль охоронної системи щодо агресивних факторів зовнішнього середовища [1, 2]. За тисячоліття еволюції макро- і мікроорганізмів сформувалася складна екосистема кишкової мікробіоти, в яку входять коменсали і/або симбіонти [3, 4]. Мікробіота кишечника підтримує тонку рівновагу і здійснює моделювання саногенетичних імунних реакцій у макроорганізмі.

Сучасні молекулярно-генетичні методи дозволяють по-новому оцінити якісні та кількісні характеристики кишкової мікробіоти (мікробіома), їх зв'язку з різною патологією і процесами саногенеза, наприклад з так званою дорожньою картою мікробіома людини [5]. Комплексні дослідження дозволяють проводити аналіз мікробіоти людини в режимі реального часу, створювати просторово-часові моделі патологічних станів за участю мікрофлори [6]. Сучасні наукові дослідження значно розширили знання про склад кишкової мікробіоти [7, 8]. Так, в шлунково-кишковому тракті дорослої людини може міститися від 15 до 36 тис. видів бактерій, загальна кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1мл фекалій може досягати  $10^{12}$  [8]. Крім домінуючого сімейства мікроорганізмів, бактерій, в кишечнику знаходяться ядерні еукаріоти і прокаріоти, у яких відсутня ДНК, а також віруси, найпростіші. Сукупно кишкова мікробіота людини містить близько 3,3 млн. генів, що приблизно в 150 разів перевищує їх число в геномі самої людини [8].

Зусилля вчених були зосереджені переважно на систематизації мікробіома дорослої людини і вивченні його зв'язків з важкими захворюваннями [9-11]. Аналіз мікробіоти у дітей був обмежений можливостями досліджень і малими обсягами вибірок [12-14], тому фактори формування мікрофлори немовлят продовжують активно вивчатись.

Відповідно до сучасних уявлень, здорова мікрофлора характеризується високою різноманітністю і здатністю чинити опір змінам під впливом фізіологічного стресу. В протилежність цьому мікрофлора при захворюваннях має знижене видове різноманіття, в ній менше «корисних» мікробів і/або присутні патобіоти [15]. Дисбіоз шлунково-кишкового тракту вважається одним з найбільш важливих факторів, що впливає на розвиток багатьох шлунково-кишкових захворювань, таких як запальні хвороби кишечника, синдром подразненого кишечника, рак ободової і прямої кишки, а також системних захворювань, таких як ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз і неалкогольний жировий гепатоз [16, 17].

В останні роки встановлено достовірні зв'язки між порушеннями якісного і кількісного складу мікробіоти кишечника з різноманітною неінфекційною патологією, перш за все з патологією обміну речовин і аутоімунними захворюваннями. Багато з цих захворювань набувають особливої медико-соціальної значимості вже у дітей шкільного віку і далі у старших вікових групах [18, 19].

Виконані експериментальні дослідження, дозволяють уточнити роль змін кишкової мікробіоти, починаючи з дитячого віку, в патогенезі подальших ендокринно-метаболічних розла-

дів, що дозволяє використовувати характеристики мікропейзажу шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в якості предикторів метаболічних порушень, перш за все надлишкового ваги [16, 19].

Умовами формування нормальної мікробіоти кишечника дитини є фізіологічний перебіг вагітності у здорової жінки, пологи в строк через природні родові шляхи, раннє прикладання (протягом перших 30 хв. після народження) до грудей, отримання дитиною молозива, виключно грудне вигодовування в перше півріччя життя, раціональне харчування починаючи з раннього дитячого віку [20]. В даний час вважається доведеним факт внутрішньоутробного «знайомства» з материнською мікробіотою в результаті трансплацентарної передачі мікроорганізмів [21]. Як результат, молочнокислі бактерії виявляються в плаценті, пуповині, амніотичній рідині, а з 24-го тижня гестації – в шлунково-кишковому тракті плода [22, 23].

#### **Становлення мікробіоти кишечника у дітей.**

На становлення мікробіоценозу дитини впливає широкий спектр факторів, асоційованих із генетичними чинниками, харчуванням та способом життя. Але найважливішими для колонізації кишечника є пологи в строк природним шляхом (per vagina) і виключно грудне вигодовування. Саме за таких умов формується найбільш сприятливий мікробіом, що позитивно впливає на розвиток та становлення функції шлунково-кишкового тракту, забезпечення дитини макро- та мікронутрієнтами, зниження показників захворюваності та летальності немовлят, зменшення ризику розвитку імуно-патологічних станів [24, 25, 26].

Відомо, що процес активного заселення біотопів організму дитини відбувається в процесі пологів, при проходженні через родові шляхи матері. Фізіологічне заселення мікроорганізмами ШКТ починається від верхніх відділів до нижніх з певною послідовністю колонізації [27]. Критично важливим для нормальної колонізації мікроорганізмами травного тракту дитини є раннє його прикладання до материнських грудей, що пов'язано зі значним вмістом молочнокислих мікроорганізмів на поверхні ареоли сосків і в молозиві в поєднанні з високим вмістом пребіотиків (олігосахаридів) [28, 29]. Якість мікробної колонізації кишечника новонародженого значною мірою залежить від стану здоров'я майбутньої матері, в тому числі мікробіоценозу кишечника і родових шляхів [30].

Численними дослідженнями з використанням мікробіологічних культуральних методів доведено, що в першу добу життя новонароджених відбувається активна колонізація і зростання кишкової палички, ентерококів, з другої доби переважає зростання лактобацил, з третьої доби – біфідобактерій [31-33].

#### **Роль грудного вигодовування в становленні кишкової мікробіоти.**

До теперішнього часу сформульований і досить повно обґрунтований постулат про визначальний вплив характеру харчування немовляти на його мікробіоту, багаторазово підтверджена саногенетична значимість грудного вигодовування. Встановлено, що грудне молоко має власну мікробіоту [34]. При грудному вигодовуванні в мікробіоті кишечника немовляти

переважають біфідобактерії, при припиненні грудного вигодування характер мікробіоти змінюється: починається наближення її складу до дорослого організму [35].

На мікробіоту грудного молока впливає спосіб родорозрішення. Так, в грудному молоці жінок після кесаревого розтину відзначені виражені композиційні зміни: зменшений вміст *Leuconostocaceae* і збільшено *Corynebacteriaceae* в порівнянні з жінками, що народили природним шляхом; причому ця різниця визначається в молозиві і зберігається з 1-го по 6-й міс. лактації, що вказує на довгостроковий ефект [36].

При грудному вигодуванні має місце не тільки пряме перенесення мікробіоти грудного молока до дитини, але і опосередкований вплив на становлення мікробіоти кишечника інших факторів грудного молока – пребіотиків, гормонів, факторів росту, лізоциму, жирнокислотних і білкових компонентів, імуномодельючих і протизапальних речовин. Навіть після припинення грудного вигодування «післядія» багатьох його чинників зберігається. Мікробіота кишечника немовляти наближається до такої, як у дорослої людини у віці від 1 до 3 років [35].

#### Функції кишкової мікробіоти.

Мікробіоту ШКТ можна розглядати як окремий орган людського організму, що підтримує фізіологічний гомеостаз. Завдяки симбіотичним відносинам з організмом хазяїна нормальна мікрофлора кишечника виконує такі важливі функції:

1) метаболічну – завдяки участі в перетравленні харчових інгредієнтів та синтезі нових здійснює вплив на метаболізм макроорганізму в цілому;

2) захисну – сприяє зміцненню кишкового бар'єра за рахунок зміцнення міжклітинних з'єднань, збільшення синтезу муцину, підсилення процесів регенерації кишкового епітелію;

3) імуногенну – постійно контактуючи з імунною системою кишечника, регулює імунну відповідь та сприяє формуванню імунологічної толерантності.

Кишкова мікробіота забезпечує колонізаційну резистентність відкритих порожнин організму, стимуляцію кишкового ангіогенезу, регуляцію ліпідного обміну, підтримку оптимального рівня метаболічних та ферментативних процесів, має антиоксидантну, антимуtagenну, антиканцерогенну дію тощо [1, 3, 4].

Вплив про- та пребіотиків на розвиток мікробіоти новонародженого

Затримка початку ентерального харчування або його відсутність, призначення антибіотиків широкого спектру дії з перших днів життя, за даними дослідження профілю експресії генів травного тракту, порушують розвиток кишкового бар'єру [37].

Зважаючи на чинники ризику, що сприяють порушенням формування мікробіоценозу кишечника, передбачити необхідність внутрішнього призначення пре- і/та пребіотиків необхідно в наступних випадках: пізні прикладання дитини до грудей, нераціональне харчування дитини (особливо у перші місяці життя), функціональні порушення у шлунково-кишковому тракті (синдром мальабсорбції – лактазна недостатність, целіакія, муковісцидоз), антибактеріальна терапія (особливо в перші дні/тижні життя), фізіологічна незрілість імунної системи.

Створення збалансованої стабільної мікробіоти, при від-

сутності можливостей її фізіологічного формування, необхідно забезпечувати пробіотичними бактеріями, які за своїм походженням і властивостями максимально наближені до природних мікробних представників, які заселяють травний тракт новонароджених і здатні вижити при пероральному прийомі [38, 39].

#### Про- та пребіотики. Роль вітаміну D<sub>3</sub> для здоров'я кишечника.

Термін «пробіотики» вперше був використаний у 1965 році D.M. Lilly та R.H. Stilwell для означення мікробних субстратів, які стимулюють ріст інших мікроорганізмів [40]. Сьогодні, згідно визначенню експертної групи ВООЗ, пробіотики – це живі мікроорганізми, які при використанні у адекватній кількості справляють позитивний ефект на здоров'я хазяїна [41].

Згідно рекомендацій Всесвітньої організації гастроентерологів (WGO 2011), пробіотики – це живі мікроорганізми, які можуть бути представлені у вигляді різноманітних типів продуктів, включаючи харчову продукцію, лікарські засоби та дієтичні добавки.

Вибір пробіотика для використання в лікувальній практиці має ґрунтуватися на його відповідності вимогам FAO/WHO:

- містити живі клітини, які володіють значною антагоністичною активністю по відношенню до патогенних та умовно-патогенних бактерій;
- зберігати стабільність складу протягом усього строку зберігання;
- не пригнічувати власну мікрофлору кишечника;
- бути непатогенним та нетоксичним;
- виживати в кишечнику;
- не викликати побічних ефектів;
- мати генетичний паспорт як доказ генетичної стабільності [42, 43, 44].

Пребіотики (WGO 2011) – це харчові речовини (переважно складаються з некрохмалистих полісахаридів і олігосахаридів, погано перетравлюються ферментами шлунково-кишкового тракту людини), які живлять певну групу мікроорганізмів, що живуть в кишечнику. Вибірково стимулюють ріст і метаболічну активність корисних бактерій. Важливо підкреслити, що пребіотики з точки зору мікробіології, це такі вуглеводи, які здатні утилізувати (ферментувати) тільки корисна мікрофлора кишечника, які є її харчовим субстратом, джерелом енергії зростання і життєдіяльності.

На відміну від пробіотиків, більшість пребіотиків використовують в якості харчових інгредієнтів, наприклад, в печиві, кашах, шоколаді, пастоподібних сумішах і молочних продуктах.

Найбільш відомі пребіотики:

- олігофруктоза (фруктоолігосахариди);
- інулін;
- галакто-олігосахариди;
- лактулоза;
- олігосахариди грудного молока.

Пребіотичні фруктоолігосахариди у природному вигляді присутні в багатьох харчових продуктах, наприклад, в пшениці, буряці, цибулі, бананах, меді, часнику.

Ферментація фруктоолігосахаридів (FOS) в товстій кишці викликає багато фізіологічних ефектів, зокрема:

- підвищення кількості біфідобактерій в товстому кишечнику;
- покращення всмоктування кальцію;
- збільшення обсягу калових мас;
- зменшення часу проходження їжі по шлунково-кишковому тракту;
- можливо, зниження рівня ліпідів у крові [45].

Коротколанцюгові жирні кислоти – SCFA (short chain fatty acids) виробляються в товстому кишечнику при ферментації фруктоолігосахаридів пробіотиками. SCFA особливо важливі для здоров'я товстого кишечника, оскільки вони є основним джерелом енергії для клітин кишечника, а також мають протиракову і протизапальну дію, що важливо для здоров'я кишечника.

Біфідобактерії і молочнокислі бактерії віддають перевагу коротколанцюговим фруктоолігосахаридам (scFOS) перед іншими джерелами вуглеводів. Тому їх кількість збільшується при використанні дієти, багаті scFOS, що також призводить до збільшення вмісту кишечника і об'єму калових мас. Біфідобактерії і молочнокислі бактерії викликають або посилюють ферментацію scFOS [45, 46].

Дефіцит вітаміну D та його роль для дитячого організму є однією з найактуальніших проблем педіатрії. Сьогодні вітамін D розглядається не тільки як вітамін, але також як гормон і генний регулятор. Вивчення функцій вітаміну D призвело до появи нових і актуалізації раніше дискусійних питань, пов'язаних насамперед з необхідністю визначення профілактичної дози вітаміну D, реалізацією його некальцемічних функцій, а також доцільністю використання його в комплексі з про- та пребіотиками.

Що стосується кількості екзогенного вітаміну D, то на V Конгресі педіатрів України в 2008 році для профілактики вітамін-D-дефіцитного рахіту рекомендована доза, що становить 1000 МО вітаміну D<sub>3</sub> на добу протягом перших 3 років життя дитини. Закордонні дослідники дають різні рекомендації в різних країнах з урахуванням віку дитини, сонячного випромінювання, харчування. Наприклад, експерти Американської академії педіатрії рекомендують призначати дітям та підліткам профілактичну дозу вітаміну D<sub>3</sub> у розмірі 400 МО/день (C.L. Wagner, F.L. Greer, 2008). У Методичних рекомендаціях з лікування і профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи (P. Pludowski et al., 2013) рекомендується 400 МО/день дітям першого півріччя життя, 400-600 МО/день дітям другого півріччя, а дітям від 1 до 18 років – 600-1000 МО на добу [47].

Що особливо важливо, в реальній клінічній практиці не втрачає своєї актуальності питання поліпшення засвоєння організмом вітаміну D, що міститься в лікарських препаратах і дієтичних добавках. В останні роки з'явилися дані про те, що одним з потенційних шляхів вирішення цієї проблеми може бути спільне застосування вітаміну D<sub>3</sub> і пробіотичних бактерій. Так, в дослідженні S.C. Resta (2009) було виявлено, що пробіотичні компоненти кишкової мікрофлори мають здатність посилюва-

ти експресію рецепторів вітаміну D<sub>3</sub> (VDR) в епітеліальних клітинах кишечника, а також регулювати транспорт кальцію через епітеліальні клітини і його депонування у внутрішньоклітинному просторі [47].

У 2016 році опубліковані результати дослідження, які говорять про те, що дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> може змінювати кишковий мікробіом, що, в свою чергу, призводить до порушення синтезу вітаміну B у кишечнику. Зменшення кількості пантотенової кислоти негативно впливає на імунну систему, створюючи "прозапальний" стан, пов'язаний з атеросклерозом та аутоімунними захворюваннями [48].

Інше дослідження 2017 року, що було проведено в Іспанії доводить, що вітамін D<sub>3</sub> індукує функцію епітеліального бар'єру кишечника та захист від патогенних мікроорганізмів; дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> пов'язаний з запальними захворюваннями кишечника; дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку колоректального раку [49].

Таким чином, збалансований склад мікрофлори кишечника є важливою умовою для забезпечення оптимальної біодоступності вітаміну D<sub>3</sub>, а його дефіцит чинить негативний вплив на стан кишкової мікробіоти.

#### **Пре- та пробіотики у лікуванні соматичної патології дітей раннього віку.**

В останні роки обсяг досліджень, присвячених пробіотикам, прогресивно збільшується: постійно реєструються нові штами пробіотиків; ними збагачують багато молочних продуктів, в тому числі і призначених для дитячого харчування [50]. Встановлено, що ефекти цих препаратів є штамоспецифічними, тобто визначаються властивостями конкретного штаму [51].

У практичній педіатрії використання пробіотиків було розпочато в 60-70-ті роки ХХ століття. Метааналізи рандомізованих контрольованих досліджень дозволили розробити узгоджені рекомендації по використанню пробіотиків у профілактиці і лікуванні шлунково-кишкових захворювань у дітей. Найбільш вивченими при цьому виявилися *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *B. lactis* і *Saccharomyces boulardii*. Встановлена профілактична роль пробіотичних добавок, щодо ризику виникнення гострих інфекційних позаликарняних діарей у дітей на штучному вигодовуванні [52]. Хоча цей ефект не завжди знаходив підтвердження [53], така дія встановлена для штамів *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *B. lactis*.

Щодо профілактики розвитку нозокоміальних діарей у госпіталізованих пацієнтів з хронічними захворюваннями (в тому числі для профілактики внутрішньолікарняної ротавірусної інфекції), а також при лікуванні пацієнтів з існуючою діареєю була достовірно продемонстрована ефективність штамів *B. lactis* BB-12, *Streptococcus thermophilus*, *B. bifidum* і *L. rhamnosus*. Так, при вигодовуванні немовлят сумішшю з добавками зазначених пробіотиків епізоди діареї були менш важкими, протікали з меншим зневодненням [54].

У лікуванні гострих інфекційних діарей, як вірусних, так і бактеріальних, була встановлена ефективність в першу чергу *L. rhamnosus* і *S. boulardii*, в другу – *L. reuteri* [55-57], при цьому в

плацебоконтрольованому дослідженні було визначено дозозалежний ефект *L. reuteri* [58]. Найбільша ефективність встановлена при одночасному застосуванні оральної регідрації і пробіотика [59].

У педіатричній практиці нерідким є розвиток антибіотикоасоційованих діарей: це стан розвивається майже у 10% дітей у віці до 2 років на тлі антибіотикотерапії. Встановлено, що запобігти розвитку атибіотикоасоційованих діарей можливо при використанні пробіотиків *L. rhamnosus* і *S. boulardii* [60].

Соціально значуща проблема – дитячі колики, що знижують якість життя не тільки самої дитини, але і всієї його родини, при цьому використання препаратів симетикону часто неефективне [61].

Були випробовані різні штами пробіотиків не тільки для профілактики [61], а й в лікуванні синдрому кольок. Разом з корекцією харчування встановлена роль пробіотика *L. reuteri*: його застосування дозволило зменшити не тільки ризик розвитку кольок, але й інших функціональних розладів травлення (зривання, запорів).

Щодо ролі пробіотиків в попередженні розвитку некротизуючого ентероколіту у недоношених дітей свідчать дослідження, які підтвердили стабілізацію бар'єрної функції слизової оболонки і конкурентне витіснення патогенної флори у пацієнтів, які отримували пробіотики [62]. Не всі пробіотики при цьому дієві: найбільша ефективність визначена для *B. breve*, поєднання *B. lactis* і *S. thermophilus*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* і *L. reuteri*.

Цікаві дослідження, присвячені використанню пробіотиків в профілактиці алергії. Встановлено, що одночасне застосування вагітними жінками пре- і пробіотиків сприяло значному зниженню частоти atopічного дерматиту і тенденції до загального скорочення алергічних реакцій у новонароджених дітей [63].

У 2005 році було проведено дослідження впливу пробіотичних культур на перебіг синдрому atopічної екземи / дерматиту (AEDS) серед немовлят з алергією на різні види харчування. Встановлено, що група дітей з високим рівнем Ig E, яка отримувала *L. rhamnosus* показала істотне зниження важкості atopічного дерматиту за шкалою SCORAD. Отже, лікування дітей з використанням *L. rhamnosus* здатне знизити тяжкість перебігу atopічної екземи [64].

Дуже важливе багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо контрольоване дослідження було проведено у Фінляндії [65]. Виявилось, що у групі дітей, які отримували молоко додатково збагачене *Lactobacillus rhamnosus*, зазначалася менша кількість днів відсутності в дитячому садку через хворобу дихальних шляхів (4,9 проти 5,8;  $P = 0,03$ ); число інфекцій дихальних шляхів (ІДШ) було достовірно нижче в групі використання лактобактерій (97 проти 123;  $P = 0,05$ ) і на 19% менше курсів антибіотиків при ІДШ призначалося в дослідній групі в порівнянні з контролем (111 проти 140;  $P = 0,03$ ); період відсутності симптоматики з боку дихальних шляхів був тривалішим в групі дітей, що приймали лактобактерії в порівнянні з контролем (5 проти 4 тижні;  $P = 0,03$ ) [65].

## ОПТИЛАКТ МАЛЮК®.

Серед багатьох зареєстрованих в Україні про- та пребіотичних препаратів рекомендованих для використання у педіатричній практиці синбіотик Оптілакт Малюк® за своїм складом, властивостями, формою випуску дозволений для використання у дітей раннього віку, а також додатково збагачений вітаміном D<sub>3</sub>.

Оптілакт Малюк® є вдалим прикладом розробки, вдосконалення та виробництва якісних, ефективних і безпечних оригінальних продуктів для дітей на основі пробіотичних бактерій, які підтримують нормальний функціональний стан шлунково-кишкового тракту у немовлят. Крім того, складові продукту допомагають підтримувати оптимальний стан імунної системи.

У своєму складі містить такі активні інгредієнти як ліофілізовані молочнокислі бактерії *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 і *Lactobacillus reuteri* DSM 12246, в кількості  $2,5 \times 10^8$  КУО/доза (1 доза = 6 крапель). Крім того, синбіотик містить фруктоолігосахариди і вітамін D<sub>3</sub> (400 МО / доза). При цьому не містить лактулозу і будь-які алергени.

Як зазначалося вище, під час вибору пробіотичного продукту виникає декілька проблемних питань, перше з яких виживаність бактерій, проходяючи ШКТ. Пробиотичні бактерії, що входять до складу Оптілакт Малюк® захищені запатентованою технологією CryoProtection, яка мінімізує ушкодження клітин й оптимізує цілісність клітинної мембрани під час обробки, зберігання та застосування.

Важливим кроком у успішній колонізації пробіотиками кишечника є здатність адгезувати до ворсин епітелію кишечника. Адгезивні штами бактерій-пробиотиків загалом вважаються ефективнішими в конкурентному витісненні патогенних бактерій порівняно з неадгезивними штамами. Поєднання *L. rhamnosus* і *L. reuteri* продемонструвало високу адгезивну здатність до епітелію слизової оболонки кишечника та швидке розмноження колоній.

Ефективність *L. rhamnosus*, що входить до складу Оптілакт Малюк® описана більш ніж у 260 клінічних дослідженнях і на сьогоднішній день вважається самим вивченим пробіотиком в світі. Так було продемонстровано, що *L. rhamnosus* і *L. reuteri* DSM 12246 знижують час діареї як у госпіталізованих [66], так і не госпіталізованих [67] дітей з гострою діареєю. Це особливо ефективно застосуванні препаратів на початку лікування діареї.

Штами, які входять до складу Оптілакт Малюк® продемонстрували свою ефективність у лікуванні шлунково-кишкових проявів при atopічному дерматиті у дітей.

Безпечність штаму *L. rhamnosus* 19070-2 підтверджена агентством харчових продуктів і медикаментів США (FDA), а у Європі *L. rhamnosus* було надано атестований Qualified Presumption of Safety status.

Оптілакт Малюк® містить у своєму складі натуральні коротколанцюгові харчові волокна з цукрового буряка – фруктоолігосахариди (scFOS) Actilight®, що мають пребіотичні властивості. Actilight® містить у своєму складі найкоротші FOS, що доступні у

природі. Це дозволяє бактеріям – пробіотикам повністю їх ферментувати у сліпій кишці та висхідній ободовій кишці з виділенням коротколанцюгових жирних кислот, які справляють позитивні впливи на організм.

Крім того, до складу Оптілакт Малюк® входить вітамін D<sub>3</sub>, що, як зазначалось вище, не тільки сприяє засвоєнню організмом кальцію, а й активно сприяє виробленню нормальної мікробіоти та потенціює вплив пре- і пробіотиків.

Більш ніж 20-ти річний досвід використання у клініках Данії, успіх у Болгарії та Польщі, результати численних досліджень переконливо свідчать, що пробіотики *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 і *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 в поєднанні з пребіотиком та вітаміном D<sub>3</sub> надають позитивний вплив на стан кишкової мікробіоти дітей раннього віку. Суворий контроль якості, що проходить пробіотик під час виробництва та зберігання відповідає міжнародним стандартам ISO, GMP та FDA.

Таким чином, синбіотичний препарат Оптілакт Малюк® має ряд корисних властивостей, які виділяють його серед інших пробіотичних препаратів. Він може широко використовуватись у педіатричній практиці.

## Література/References

- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012;148(6):1258–1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035.
- Cabreiro F, Gems D. Worms need microbes too: microbiota, health and aging in *Caenorhabditis elegans*. *EMBO Mol Med*. 2013;5(9):1300–1310. doi: 10.1002/emmm.201100972.
- Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol*. 2004;12(3):129–134. doi: 10.1016/j.tim.2004.01.001.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804–810. doi: 10.1038/nature06244.
- Godheja J, Shekhar SK, Modi DR. Advances in molecular biology approaches to gauge microbial communities and bioremediation at contaminated sites. *International Journal of Environmental Bioremediation & Biodegradation*. 2014;2(4):167–177. doi: 10.12691/ijebb-2-4-4.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
- Edwards CA, Parrett AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *Br J Nutr*. 2002;88 Suppl 1:S11–18. doi:10.1079/BJN2002625.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99–103. doi: 10.1038/nature12198.
- Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014;32(8):834–841. doi: 10.1038/nbt.2942.
- Adlerberth I, Lindberg E, Aberg N, et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? *Pediatr Res*. 2006;59(1):96–101. doi:10.1203/01.pdr.0000191137.12774.b2.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–11975. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
- Subramanian S, Huq S, Yatsunenko T, et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature*. 2014;510(7505):417–421. doi: 10.1038/nature13421.
- Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab*. 2013;63 Suppl 2:28–40. doi: 10.1159/000354902.
- Peris-Bondia F, Latorre A, Artacho A, et al. The active human gut microbiota differs from the total microbiota. *PLoS One*. 2011;6(7):e22448. doi: 10.1371/journal.pone.002.
- Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend of foe? *World J Gastroenterol*. 2011;17(5):557–566. doi: 10.3748/wjg.v17.i5.557.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361(9356):512–519. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904; doi:10.1152/physrev.00045.2009.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю. Про филактическая педиатрия – новые вызовы // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11. – № 2. – С. 7–10.
- Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Постникова Е.А., Донских Е.Е. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 6–11.
- Никитенко В.И., Ткаченко Е.И., Стадников А.А. и др. Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта – естественный защитный механизм // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – №1. – С. 48.
- Печуров Д.В., Турти Т.В., Беляева И.А., Тяжева А.А. Микробиота кишечника у детей: от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 377–383. doi: 10.15690/pf.v13i4.1611
- Funkhouser L.J. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission / L.J. Funkhouser, S.R. Bordenstein // *PLoS Biol*. – 2013. – № 11. – P. 1001-1631.
- Le Huerou-Luron I. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects / I. Le Huerou-Luron, S. Blat, G. Boudry // *Nutr Res Rev*. – 2010. – № 23. – P. 23-36.

26. Matamoros S. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. / S. Matamoros, C. Gras-Leguen, F. Le Vacon et al. // Trends in Microbiology. – 2013. – № 21. – P. 167-173.
27. Walker WA. Role of nutrients and bacterial colonization in the development of intestinal host defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2:S2–7. doi: 10.1097/00005176-200003002-00002.
28. Coppa GV, Bruni S, Morelli L, et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38 (6 Suppl 2):S80–83. doi: 10.1097/01.mcg.0000128926.14285.25.
29. Martin R, Langa S, Riviriego C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003;143(6): 754–758. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.09.028.
30. Сидорова И.С., Воробьев А.А., Боровкова Е.И. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 7–9.
31. Фролова Н.А. Особенности формирования микробиоценоза у детей раннего возраста в зависимости от микробного пейзажа кишечника матери: автореф. дис. канд. мед. наук. – Смоленск; 2001. – 23 с.
32. Урсова Н.И. Особенности формирования микробиоценоза у грудных детей и дисбактериоз кишечника // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium medicum. 2005. – № 2. – С. 56–59.
33. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88(430):47–57. doi: 10.1080/080352599750029736.
34. Fernandez L, Langa S, Martin V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):1–10. doi: 10.1016/j.phrs.2012.09.001.
35. Backhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015;17(6):852. doi: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
36. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(3):544–551. doi: 10.3945/ajcn.112.037382.
37. Schumann A. Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome / A. Schumann, S. Nutten [et al.] // *Physiol Genomics.* – 2005. – Т. 23. – P. 235-245.
38. Lin H.C. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial / H.C. Lin, C.H. Hsu, H.L. [et al.] // *Chen Pediatrics.* – 2008. – Т. 122. – P. 693-700.
39. Schwartz A. Microbiota in pediatric inflammatory bowel disease / A. Schwartz, M. Jacobi, J.S. Frick [et al.] // *J. Pediatr.* – 2010. – Т. 157. – P. 240-244.
40. Lilly D.M., Stilwell R.H. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms // *Science.* – 1965. – 147. – 747-748.
41. FAO/WAO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. – Argentina, 2001. Available from: <http://www.fao.org/es/esn/Probio/report.pdf>.
42. Гришель А.И. Пробиотики и их роль в современной медицине / А.И. Гришель, Е.П. Кишкурно // *Вестник фармации.* – 2009. – № 1(43). – С. 90-93.
43. Захарова И. Н. Современные пробиотики для коррекции микробиоценоза кишечника у детей / И.Н. Захарова, Л.Н. Мазанкова, Ю.А. Дмитриева // *Вопросы совр. педиатрии.* – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 109-113.
44. Марушко Ю.В. Клінічні можливості застосування комплексного пробіотика Пробіс з метою профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї та інших запальних уражень кишечника (огляд літератури) / Ю.В. Марушко, А.О. Асонов // *Современная педиатрия.* – 2016. – № 8 (80). – С. 123-128.
45. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Jul;46(6):468-81. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092.
46. Hurson C, Wagner A, Respondek F. ScFOS a prebiotic for synbiotic associations. *Nutrafoods.* January 2010, Volume 9, Issue 1, pp 23–27 doi: 10.1007/BF03223328
47. Кривоустов С.П. Витамин D в педиатрии: в фокусе внимания некальциемические эффекты / С.П. Кривоустов // *Здоров'я України* – 2016. – № 4(39). – С. 35
48. Gominak S.C. Vitamin D deficiency changes the intestinal microbiome reducing B vitamin production in the gut. The resulting lack of pantothenic acid adversely affects the immune system, producing a “pro-inflammatory” state associated with atherosclerosis and autoimmunity. *Medical Hypotheses* Volume 94, September 2016, Pages 103-107
49. Barb chano A., Fernandez-Barral A., Ferrer-Mayorga G., Costales-Carrera Mar a A., Larriba Alberto Mu oz J. The endocrine vitamin D system in the gut. *Molecular and Cellular Endocrinology.* Volume 453, 15 September 2017, Pages 79-87
50. Mugambi M, Musekiwa A, Lombard M, et al. Probiotics, prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants: a systematic review. *Nutr J.* 2012;11(1):58. doi: 10.1186/1475-2891-11-58.
51. Presti I, D’Orazio G, Labra M, et al. Evaluation of the probiotic properties of new Lactobacillus and Bifidobacterium strains and their in vitro effect. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(13):5613–5626. doi: 10.1007/s00253-015-6482-8.
52. Sazawal S, Menon V, Deb S, et al. Efficacy of milk fortified with a probiotic Bifidobacterium lactis (DR-10TM) and prebiotic galactooligosaccharides in prevention of morbidity and on nutritional status. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2004;13:S28.
53. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42(5):454–475.
54. Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of long-term

- consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:147–152. doi: 10.1097/00005176-200408000-00004.
55. Shamir R, Makhoul IR, Etzioni A, Shehadeh N. Evaluation of a diet containing probiotics and zinc for the treatment of mild diarrheal illness in children younger than one year of age. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(5):370–375. doi: 10.1080/07315724.2005.10719487.
56. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, et al. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics.* 1991;88(1):90–97. doi: 10.1203/00006450-199005000-00026.
57. Shornikova AV, Isolauri E, Burkanova L, et al. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhoea. *Acta Paediatr.* 1997;86(5):460–465. doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08913.x.
58. Shornikova AV, Casas IA, Mykkanen H, et al. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16(12):1103–1107. doi: 10.1097/00006454-199712000-00002.
59. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD003048. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.
60. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2006;149(3):367–372.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.04.053.
61. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168(3):228–233. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.
62. Al Faleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014; 9(3):584–671. doi: 10.1002/ebch.1976.
63. Koletzko S. Probiotics and prebiotics for prevention of food allergy: indications and recommendations by societies and institutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63 Suppl 1:S9–S10. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220.
64. Viljanen, M., Kuitunen, M., Haahela, T., Juntunen-Backman, K., Korpela, R. and Savilahti, E. (2005), Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatric Allergy and Immunology*, 16: 65–71. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00224.x
65. Hatakka K., Savilahti E., Ponka A., et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322:1327
66. Rosenfeldt V., Michaelsen K.F., Jakobson M. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Ped Inf Dis.* 2002; 21(5):411-416.
67. Rosenfeldt V., Michaelsen K.F., Jakobson M. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of non-hospitalized children attending daycare centres. *Ped Inf Dis.* 2002; 21(5):417-419.

**Відомості про авторів:**

**Марушко Юрій Володимирович** - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця; м. Київ, вул Мельникова 18, тел. (044) 483-37-09; тел. моб.: +38 050 385 3875, e-mail: iurii.marushko@gmail.com

**Асонов Антон Олексійович** – кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця; м. Київ, вул. Мельникова 18; тел. (044) 483-37-09

© Ю.В. Марушко, А.О. Асонов, 2018